

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.110.283

②① N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.36162

①③
DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 7 octobre 1971, à 16 h 17 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 2-6-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 55/00.

⑦① Déposant : PFIZER INC. Constituée selon les lois de l'État de Delaware, USA, résidant aux
États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Langner Parry, 7, rue de la Paix, Paris (2).

⑤④ 2-Phényl-as-triazine-3,5(2H,4H)diones, leurs dérivés, et compositions les contenant.

⑦② Invention de : Max Warren Miller.

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique le
7 octobre 1970, n. 78.917 et le 29 mars 1971, n. 129.139 au nom de Max
Warren Miller.

BEST AVAILABLE COPY

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

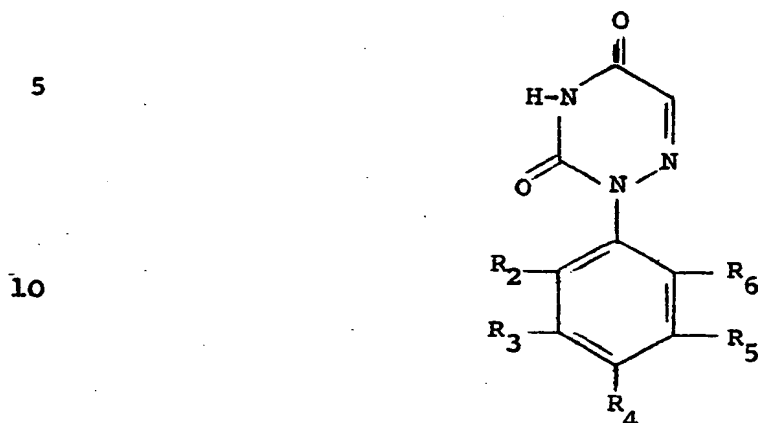
La présente invention concerne des 2-phényl-as-triazine-3,5-(2H,4H) diones et de nouvelles 2-phényl substitué-as-triazine-3,5-(2H,4H) diones, ainsi que leur utilisation comme agents pour la lutte contre la coccidiose.

5 On sait que la coccidiose, infection due à des protozoaires chez les jeunes volailles, a des effets économiques importants. Elle se caractérise par des désordres intestinaux, une anémie, des hémorragies, et un dépérissement général. On connaît deux types de coccidiose : la première, la coccidiose caecale, est
10 causée par la coccidie Eimeria tenella et se caractérise par une grave hémorragie aux environs du cinquième jour suivant l'infection. Le second type, la coccidiose intestinale, est causée par différentes espèces d'Eimeria, à savoir E. acervulina, E. necatrix, E. maxima, E. hagani, E. mitis, E. praecox, et
15 E. brunetti.

Des recherches extensives sur les méthodes de lutte contre la coccidiose ont conduit à la mise au point d'une grande variété de types structuraux de composés tels que le soufre, les sulfamides, les arsénicaux, les dihydro-1,3,5-triazines, les complexes de
20 la 3-amino-as-triazine avec des urées substituées, les 1-phényl-3-(3-as-triazinyl)urées, le 5-fluoro-uracil et l'as-triazine-3,5-(2H,4H)dione, comme agents coccidiostatiques.

Les agents dont on dispose ne sont pas absolument satisfaisants pour la lutte contre la coccidiose, pour une ou plusieurs
25 raisons. Un grand nombre de ces agents sont relativement toxiques et/ou manifestent un faible degré d'activité ou bien possèdent un spectre anti-coccidien assez limité. Leur efficacité de suppression ou de prévention de la maladie est souvent faible, et les hautes doses qui sont nécessaires imposent une charge
30 économique excessive à l'éleveur de volailles.

On a maintenant découvert qu'une série de 2-phényl-as-triazine-3,5(2H,4H) diones répondant à la formule générale :



15 ainsi que leurs sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux, où :

R₂ et R₆ sont tous deux un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, ou bien un groupement cyano ou méthyle, à la condition qu'au moins un des radicaux R₂ et R₆ soit un atome d'hydrogène ou de fluor;

R₃ et R₅ font tous deux partie d'un premier sous-groupe composé de l'hydrogène et de R'₃, R'₃ étant un atome d'halogène ou bien un groupement cyano, trifluorométhyle ou alkyle inférieur; d'un second sous-groupe composé des groupements alcoxy inférieur et (alkyl inférieur)thio; et d'un troisième sous-groupe composé des groupements nitro et thiocyanate;

R₄ est R₃ ou bien fait partie d'un quatrième sous-groupe

composé de NR_7R_8 , des radicaux alkyl sulfonyle, de SO_2NRR_1 , de



, et des radicaux alcanoyle inférieur; aux

- 5 conditions que, quand R_4 est SO_2NRR_1 ou un radical alcanoyle, au moins l'un des substituants R_3 et R_5 soit autre que l'hydrogène; et que, quand au moins un des substituants R_3 et R_5 est choisi dans le second sous-groupe, R_4 soit choisi dans le premier, le
- 10 troisième ou le quatrième sous-groupe;

- Quand R_4 est R'_3 , au moins deux des substituants R_2 , R_3 , R_5 et R_6 est un atome d'halogène ou bien un radical alcoxy inférieur, nitro, trifluorométhyle, méthyle ou cyano; quand R_4 est l'hydrogène, au moins trois des substituants R_2 , R_3 , R_5 et R_6 sont un atome
- 15 d'halogène ou bien un radical alcoxy inférieur, nitro, trifluorométhyle, méthyle ou cyano; et les substituants R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ne sont pas tous un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore;

- R est le radical méthyle, éthyle, phényle, allyle, propargyle, benzyle ou p-chlorophényle; R_1 est le radical méthyle, éthyle,
- 20 allyle ou propargyle; R et R_1 , pris avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment un groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pipérazine, pipéridine, N-(alkyl inférieur)pipérazine, hexaméthylène-imine, 3,4-dichloropipéridine, thiazolidine ou Δ^3 -tétrahydropyridine;

- 25 R_7 et R_8 sont tous deux un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone; R_7 et R_8 , pris avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment un groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pipéridine, N-(alkyl inférieur)pipérazine, hexaméthylène-imine, thiazolidine,
- 30 Δ^3 -tétrahydropyridine ou pipérazine;

X est l'oxygène, le soufre, >C=O , $-\text{NH}$, $-\text{S} \rightarrow \text{O}$, $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{CHOH}-$;

- Y et Y' sont tous deux un atome d'hydrogène ou d'halogène ou bien un groupement nitro, cyano, alkyle inférieur ou alcoxy
- 35 inférieur;

sont très efficaces pour lutter contre la coccidiose lorsqu'on les administre ^{par voie buccale} par petites doses à la volaille. Les termes "lutter contre" et "lutter contre" - tels qu'ils sont utilisés ici, sont destinés à

inclure le traitement, c'est-à-dire l'atténuation des symptômes des infections coccidiennes établies chez la volaille, aussi bien que la prévention ou prophylaxie de l'infection. Cependant, en raison du développement clinique rapide des infections coccidiennes, le principal intérêt de ces composés réside dans leur utilisation pour la prévention de ces infections.

Les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" - tels qu'ils sont utilisés ici - sont destinés à inclure les groupements alkyle et alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

10 Des diverses phényl-as-triazine-3,5(2H,4H) diones isomères, homologues et analogues qui sont décrites dans la technique, ce sont les 2-phényl-as-triazine-3,5-(2H,4H) diones ici décrites qui sont particulièrement efficaces comme agents pour la lutte contre la coccidiose. Les 4- et 6-phényl-as-triazine-3,5-
15 (2H,4H) diones isomères sont moins efficaces comme agents coccidiostatiques que les dérivés 2-phénylés de la formule ci-dessus.

Les composés qui sont décrits ici peuvent être administrés seuls à la volaille, mais on les administre de préférence combinés à un porteur inerte convenable, par exemple des aliments pour
20 volaille équilibrés du point de vue nutritionnel. Si la voie préférentielle d'administration est la voie orale, il est également possible d'administrer ces composés coccidiostatiques par voie rectale. Bien entendu, les composés peuvent, comme s'en rendra compte l'homme de l'art, être également administrés dans
25 l'eau de boisson.

On prépare les 2-phényl-as-triazine-3,5-(2H,4H) diones qui sont décrites ici, par des procédés tels que ceux qui sont décrits par Slouka, Monatsh, Chem. 96, 134-137 (1965), comprenant la décarboxylation des dérivés 6-carboxylés correspondants. On
30 obtient les dérivés d'acide 6-carboxylique nécessaires par hydrolyse acide des composés cyanés correspondants, qui sont eux-mêmes préparés selon le mode opératoire de Slouka, Monatsh, Chem. 94, 258-262 (1963). Ce procédé comprend la réaction du sel de phényl diazonium approprié avec le cyanoacétyluréthane
35 pour donner le phénylhydrazono-cyanoacétyluréthane correspondant qui, sous l'action d'une base ou d'un mélange d'acétate de sodium et d'acide acétique ou encore d'un mélange d'acétate d'ammonium et d'acide acétique, forme le composé 6-cyané qui s'hydrolyse en acide carboxylique dans des conditions acides ou alcalines.

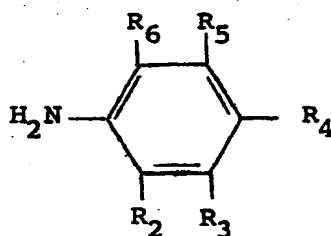
40 On prépare également les 2-phényl-as-triazine-3,5(2H,4H) diones

décrites ici qui contiennent des groupements activants tels que les composés 2-(4-nitrophénylés), par phénylation directe du composé mère, l'as-triazine-3,5(2H,4H) dione, appelée communément "6-azauracil". Le mode opératoire général comprend le traitement 5 de l'as-triazine-3,5-(2H,4H)dione, dans un mélange de solvants convenable et en présence d'un accepteur d'acide, par l'halobenzène approprié, par exemple le 4-nitrofluorobenzène. Des solvants convenables sont l'eau, l'éthylène glycol, le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et les alcanols inférieurs.

10 La proportion molaire des produits réagissants n'est pas cruciale mais peut être comprise entre des proportions équimolaires et un grand excès de l'un ou l'autre des produits réagissants. En général, des proportions molaires de l'as-triazine-3,5(2H,4H)-dione et de l'halobenzène qui sont comprises entre environ 1 : 1 15 et environ 1 : 2,0, sont satisfaisantes.

La température de réaction n'est pas cruciale. En général, on donne la préférence à des températures allant de la température ambiante à 60°C environ. On peut bien entendu utiliser des températures plus hautes ou plus basses, mais ceci ne semble 20 présenter aucun avantage. On mène généralement la réaction en un laps de temps d'environ 2 à 8 heures. A la fin de la réaction, on décolore le mélange réactionnel, si nécessaire, on l'acidifie à un pH d'environ 3 à environ 5, et on le refroidit pour faire précipiter le produit. On purifie le produit ainsi obtenu, par 25 des procédés connus de l'homme de l'art, comme par recristallisation dans des solvants appropriés, par exemple, par chromatographie sur un absorbant convenable, ou bien par une combinaison de ces procédés.

Les produits réagissants nécessaires, c'est-à-dire les 30 anilines substituées de façon appropriée, de formule :




II

35

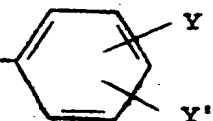
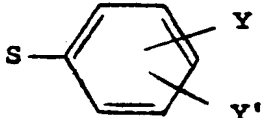
dans laquelle les variables R sont telles que définies ci-dessus, que l'on transforme en sel de diazonium et que l'on fait réagir 40 avec du cyanoacétyluréthane comme décrit ci-dessus, s'ils ne sont

disponibles dans le commerce, sont accessibles par des procédés connus de l'homme de l'art. Un certain nombre de voies de rechange vers les produits finals de formule I sont souvent à la disposition du chimiste. Par exemple, on peut préparer les composés de

5

Formule I où R_4 est  (les autres variables

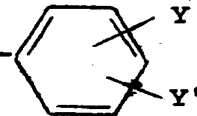
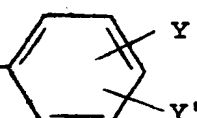
R ayant les valeurs qui sont données ci-dessus), comme décrit ici (Slouka, loc. cit.) à partir des produits réagissants de

formule II où R_4 est  ou .

15 L'utilisation du produit réagissant du premier type donne bien entendu un dérivé thio que l'on oxyde ensuite en analogue sulfonylé voulu, selon des procédés connus; par exemple, à l'aide du peroxyde d'hydrogène.

On prépare les composés de formule I dans lesquels R_4 est

20

, par réduction des dérivés cétoniques correspondants ($R_4 = -CO$ ). Le borohydrure de

25 sodium est un agent réducteur efficace pour la réduction des cétones de formule I où au moins un des substituants R_3 et R_5 est l'hydrogène. On réduit de façon similaire les cétones servant de précurseurs dans lesquelles R_3 et R_5 sont tous deux autres que l'hydrogène, mais en utilisant un excès, de trois à quatre fois, 30 de borohydrure de sodium ainsi que des températures élevées, c'est-à-dire les températures de reflux.

On peut administrer les agents de la présente invention par voie orale à la volaille dans un porteur convenable de ces agents. Il est généralement commode, et donc préférable, d'ajouter les agents 35 aux aliments de la volaille de telle manière qu'une dose thérapeutique de l'agent soit ingérée avec la ration quotidienne de la volaille. On peut ajouter l'agent directement aux aliments, tel quel, ou bien sous la forme d'un pré-mélange ou d'un concentré. On emploie communément un pré-mélange ou un concentré d'agent 40 thérapeutique dans un porteur pour incorporer l'agent aux aliments. Les porteurs convenables sont liquides ou solides, suivant les

préférences, et ce sont par exemple l'eau et différentes farines, par exemple la farine d'huile de soja, la farine d'huile de lin, la farine de cosses de maïs, ou bien des mélanges minéraux tels que ceux que l'on emploie couramment pour l'alimentation de la volaille. Un porteur particulièrement efficace est constitué par les aliments de la volaille eux-mêmes. Il importe de mélanger soigneusement le composé au pré-mélange puis aux aliments. A cet égard, on peut disperser ou dissoudre l'agent dans un véhicule oléagineux convenable tel que l'huile de soja, l'huile de maïs, l'huile de coton, etc., ou bien dans un solvant organique volatil puis le mélanger au porteur. On s'apercevra que les proportions de substance active dans le concentré peuvent varier largement étant donné que l'on peut ajuster la quantité d'agent dans l'aliment fini en mélangeant la proportion appropriée de pré-mélange aux aliments de façon à obtenir la concentration voulue d'agent thérapeutique.

Les concentrés très actifs peuvent être mélangés par le fabricant d'aliments à des porteurs protéinés tels que la farine d'huile de soja et d'autres farines, comme décrit ci-dessus, de façon à produire des suppléments concentrés qui conviennent à l'alimentation directe de la volaille. Dans de tels cas, on laisse la volaille au régime habituel. Sinon, on peut ajouter directement ces suppléments concentrés aux aliments de la volaille de façon à produire des aliments finis, équilibrés du point de vue nutritionnel, contenant une concentration thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs des composés selon cette invention. Les aliments finis de la volaille doivent contenir grosso modo entre 50 pour cent et 80 pour cent de grains, entre 0 pour cent et 10 pour cent de protéines animales, entre 5 pour cent et 30 pour cent de protéines végétales, entre 2 pour cent et 4 pour cent de minéraux, ainsi que des sources vitaminées supplémentaires.

Il sera naturellement évident pour l'homme de l'art que les doses d'utilisation des composés qui sont décrits ici varieront en fonction des circonstances. La médication continue à faible dose pendant la période de croissance, c'est-à-dire pendant les 8 à 12 premières semaines pour les poulets, constitue une mesure prophylactique efficace. Pour le traitement des infections établies, des doses supérieures peuvent être éventuellement nécessaires pour enrayer le développement de l'infection.

On peut utiliser les composés selon la présente invention à des doses très faibles dans les aliments pour la prévention ou le traitement de la coccidiose. En général, les compositions d'aliments selon la présente invention comprendront une faible proportion des composés de 2-phényl-as-triazine selon cette invention et une forte proportion d'aliments équilibrée du point de vue nutritionnel, comme décrit ci-dessus. Les compositions d'aliments ne contenant pas plus de 0,0015 pour cent de l'agent selon la présente invention s'avèrent combattre de façon efficace la coccidiose. On peut également utiliser de grandes proportions de l'agent, jusqu'à 0,1 pour cent et plus. Bien entendu, les concentrations de moins de 0,0015 pour cent permettent d'enrayer dans une certaine mesure le développement des infections. Les limites de concentration préférentielles pour les compositions d'aliments sont d'environ 0,0015 pour cent à environ 0,05 pour cent ou mieux d'environ 0,0015 pour cent à environ 0,025 pour cent de la ration. Quand on les administre en les incorporant à l'eau de boisson, de préférence sous la forme d'un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, on utilise les composés qui sont décrits ici à des doses moitié de celles données ci-dessus pour les aliments.

Les compositions et suppléments alimentaires selon la présente invention peuvent éventuellement contenir également d'autres agents thérapeutiques efficaces, par exemple des antibiotiques, pour favoriser la croissance et améliorer l'état de santé général de la volaille; des arsenicaux, par exemple de l'acide 4-hydroxy-3-nitrophénylarsonique, comme stimulant de croissance; ainsi que des sulfamides qui peuvent accroître l'efficacité des agents coccidiostatiques selon la présente invention.

EXEMPLE I2-(3,4-Dichlorophényl)-as-triazine-3,5(2H,4H)dioneA. Chlorure de 3,4-dichlorophényl diazonium

On introduit de la 3,4-dichloroaniline (40,6 g) et de 5 l'eau (30 ml) dans un bécher de 600 ml et on chauffe jusqu'à ce que la 3,4-dichloroaniline fonde. On ajoute alors de l'acide chlorhydrique concentré (50 ml), on fait une suspension avec le solide résultant en ajoutant de l'eau (200 ml) et on refroidit à 5°C. On ajoute goutte à goutte une solution de nitrite de 10 sodium (18 g dans 36 ml d'eau) tout en maintenant la tige de l'entonnoir à robinet au-dessous de la surface du liquide. On poursuit l'addition de la solution de nitrite de sodium jusqu'à obtention d'un test positif avec le papier de test à l'iodure de potassium.

15 B. 3,4-Dichlorophénylhydrazono-cyanoacétyluréthane

Ensuite on ajoute goutte à goutte la suspension de sel de chlorure de diazonium, de teinte verdâtre, résultante à une solution de cyanoacétyluréthane (22,9 g) sous agitation dans 1'eau (3240 ml) contenant de la pyridine (108 ml) et de la glace 20 pilée (1080 g). On maintient la température à environ 0°C au cours de l'addition et on agite le mélange réactionnel pendant quinze minutes après avoir terminé l'addition. On élimine le précipité orangé qui s'est formé par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche.

25 On combine un second lot de 3,4-dichlorophénylhydrazono-cyanoacétyluréthane, préparé de manière identique, au premier lot et on recristallise le produit d'ensemble dans l'acétonitrile et on le sèche.

Rendement = 60 pour cent ; p.f. = 199°-201°C.

30 Analyse : Calculé pour $C_{12}H_{10}O_3N_4Cl_2$: C = 43,78 ; H = 3,06 ; N = 17,02 pour cent

Trouvé : C = 43,67 ; H = 3,09 ;

N = 16,92 pour cent.

C. Acide 2-(3,4-dichlorophényl)-as-triazine-3,5(2H,4H)dione35 6-carboxylique

A une solution d'hydroxyde de potassium (600 ml de solution 1N) dans un ballon à fond rond de 2 litres muni d'un agitateur et d'un condenseur on ajoute 49 g de 3,4-dichlorophénylhydrazono-cyanoacétyluréthane. On porte la suspension au reflux pendant 40 2,5 heures, ensuite on la refroidit et on la filtre. On acidifie

le filtrat à pH 2, on sépare le solide résultant par filtration, on le met en suspension dans une solution saturée de bicarbonate de sodium (600 ml) et on le filtre. On acidifie le filtrat à pH 2, on sépare le solide résultant (un monohydrate) par
5 filtration, on le sèche et on le recristallise dans la méthyl-isobutyl cétone, ensuite dans un mélange acide acétique-eau ; p.f. = 214°-215°C. On recueille encore du produit dans le filtrat acidifié, par évaporation.

Analyse : Calculé pour $C_{10}H_5O_4Cl_2H_2O$: C = 37,52 ; H = 2,21 ;
10 N = 13,13 pour cent

Trouvé : C = 37,87 ; H = 2,09 ;
N = 13,14 pour cent.

On décarboxyle l'acide 2-(3,4-dichlorophényl)-as-triazine-3,5(2H,4H)dione 6-carboxylique en chauffant à 270°C pendant
15 trente minutes dans un ballon à fond rond muni d'un condenseur et immergé dans un bain métallique de Wood.

On refroidit ensuite la masse fondue et on la recristallise dans l'éthanol : p.f. = 225°-226°C.

Analyse : Calculé pour $C_9H_5O_2N_3Cl_2$: C = 41,89 ; H = 1,95 ;
20 N = 16,28 pour cent.

Trouvé : C = 41,90 ; H = 2,00 ;
N = 16,14 pour cent.

Comme méthode de rechange de la Méthode C, on effectue les étapes de cyclisation et d'hydrolyse de la manière suivante :

25 A une solution d'acide acétique (40 ml) on ajoute de l'acétate de sodium (1,6 g) et du 3,4-dichlorophénylhydrazono-cyanoacétyluréthane (5,1 g). On porte le mélange à 115°C pendant cinq heures, ensuite on le refroidit et on le verse lentement dans de l'eau (400 ml). On agite la suspension résultante
30 pendant une demi heure, ensuite on la filtre, on lave le gâteau de filtration avec de l'eau et on le sèche. On recristallise le produit, c'est-à-dire la 2-(3,4-dichlorophényl)-6-cyano-as-triazine-3,5(2H,4H)-dione, dans l'acétonitrile.

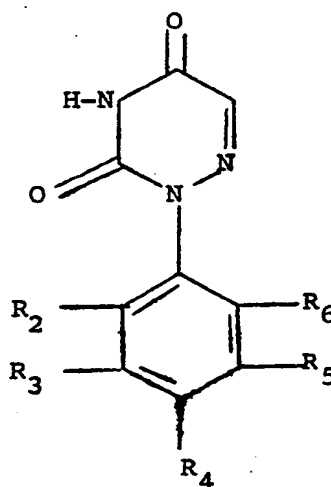
On ajoute le nitrile à un mélange 1:1 d'acide acétique et
35 d'acide chlorhydrique concentré (11 ml par mm de nitrile) et on porte le mélange au reflux pendant 16 heures. On le refroidit à la température ambiante, on filtre le produit, on le lave à l'eau et on le sèche.

On décarboxyle l'acide carboxylique ainsi obtenu, de la
40 manière décrite précédemment.

On prépare de la même manière les composés suivants en partant des réactifs appropriés obtenus selon des modes opératoires connus, dont beaucoup sont décrits ici.

5

10



	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
15	H	H	SO ₂ -CH ₃	H	H	249	0,0250
	H	Cl	SO ₂ CH ₃	Cl	H	237	0,0125
	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	164-6	
	F	F	Br	F	F	176-8	0,0060
	H	Cl	OCH ₃	Cl	H	180-2	0,0250
20	H	Cl	CH ₃	Cl	H	194-6	0,0030
	H	Cl	Cl	Cl	H	215-20	0,0004
	H	Cl	Cl	CH ₃	H	206-8	0,0030
	H	CH ₃	Cl	CH ₃	H	190-5	0,0060
	H	Cl	Br	CH ₃	H	214-5	0,0060
25	H	Br	CH ₃	CH ₃	H	212	0,0060
	H	Cl	O-(4-ClC ₆ H ₄)	H	H	189-91	0,0015
	H	Cl	O-(3-FC ₆ H ₄)	H	H	167-8	0,0125
	H	Cl	O-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	H	H	190-1	0,0125
30	H	Cl	O-(3-CH ₃ C ₆ H ₄)	H	H	148-9	0,0025

	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
	H	Cl	O-(3- ClC ₆ H ₄)	H	H	156-7	0,0125- 0,025
5	H	Cl	O-(4- CH ₃ C ₆ H ₄)	H	H	187-8	0,0125
	H	CH ₃	SO ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	Cl	H	183-4	0,0125
	H	CH ₃	SO ₂ (mor- pholino)	Cl	H	168-70	0,008- 0,0015
10	H	CH ₃	SO ₂ (pyrro- lidino)	Cl	H	202-4	0,006
	H	CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	Cl	H	233-4	0,006
	H	CH ₃	SO ₂ (thio- morpholino)	Cl	H	178-80	0,0120
15	H	CH ₃	SO ₂ (thia- zolidino)	Cl	H	199-200	0,0120
	H	Cl	SO ₂ - N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	278-80	0,0250
20	H	Cl	SO ₂ (pyrro- lidino)	H	H	225	0,0250
	H	Cl	SO ₂ (thio- morpholino)	H	H	216-7	0,0060
	H	Cl	SO ₂ (pyrro- lidino)	H	H	227-8	0,0125
25	H	Cl	SO ₂ (thia- zolidino)	H	H	207-8	0,0120
	H	Cl	SO ₂ -N(CH ₃)- C ₂ H ₅	H	H	180	0,0125
	H	Cl	SO ₂ - N(CH ₃) ₂	H	H	214	0,0060
30	H	CH ₃	SO ₂ (pyrro- lidino)	H	H	216-20	0,0125
	H	CH ₃	SO ₂ (pyrro- lidino)	CH ₃	H	196-8	0,0060
35	H	CH ₃	SO ₂ N- (CH ₃) ₂	CH ₃	H	232-4	0,0060
	H	CH ₃	SO ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	H	H	188	0,0125

71 36162

13

2110283

	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
	H	H	SO ₂ (4- ClC ₆ H ₄)	H	H	272-4	0,0004
5	H	H	SO ₂ (p- tolyl)	H	H	295	0,0250
	H	H	SO ₂ (4-t- C ₄ H ₉ C ₆ H ₄)	H	H	321-5	0,0250
	H	H	SO ₂ (4- BrC ₆ H ₄)	H	H	300	0,0008
10	H	OCH ₃	SO ₂ (4- BrC ₆ H ₄)	H	H	250-1	0,0008
	H	OCH ₃	SO ₂ (4- ClC ₆ H ₄)	H	H	268-70	0,0125
15	H	H	CO- (p- tolyl)	H	H	241-3	0,0250
	H	Cl	CO- (4- ClC ₆ H ₄)	H	H	199-202	
	H	Cl	OC ₂ H ₅	Cl	H	186-91	0,0060
20	H	H	SO ₂ - (4- NO ₂ C ₆ H ₄)	H	H	230-5	0,0250
	H	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ S	H	H	186-8	0,0030
	H	Cl	O- (i-C ₃ H ₇)	Cl	H	176-85	0,0250
	H	H	CO- (4- CH ₃ OC ₆ H ₄)	H	H	247-3	0,0125
25	H	H	CO- (4- ClC ₆ H ₄)	H	H	288-90	0,0015- 0,0030
	H	CH ₃	CO-C ₆ H ₅	H	H	197-9	0,0008- 0,0015
30	H	Cl	CO-C ₆ H ₅	H	H	180-4	0,015- 0,0030
	H	CH ₃	CO- (4- ClC ₆ H ₄)	H	H	182-6	0,0008
	H	Cl	O- (n- C ₃ H ₇)	Cl	H	180-5	0,0250
35	H	Cl	O- (n- C ₃ H ₇)	Cl	H	161-4	0,0030

71 36162

14

2110283

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
H	CH ₃	O-C ₆ H ₅	H	H	145-7	0,006
H	CH ₃	O-(40- ClC ₆ H ₄)	H	H	164-5	0,0015
5 H	Cl	O-(2- ClC ₆ H ₄)	H	H	131-4	0,0060
H	Cl	O-C ₆ H ₅	H	H	160	0,0125
H	CH ₃	CO-(2- ClC ₆ H ₄)	H	H	147-50	
10 H	CH ₃	CO-(4- CNC ₆ H ₄)	H	H	100	
H	CH ₃	CO-(2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	151-4	0,00075
H	Cl	CO-(2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	100	0,00038
15 H	CH ₃	CO-(2-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	155-7	0,0015
H	Cl	NH(2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	227-9	0,0030
20 H	Cl	NH-(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	238-40	0,006
H	CH ₃	O-(2- ClC ₆ H ₄)	H	H	148-50	0,006
H	Cl	O-(3,5- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	130-3	0,003
25 H	Cl	O-(3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	173-4	0,006
H	Cl	O-(3-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	187-9	0,025
30 H	CH ₃	O-(3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	284-6	
H	Cl	O- $\overline{4}$ -Cl-3,5- (CH ₃) ₂ C ₆ H ₂ -7	H	H	270-1	0,012
H	CH ₃	O-(2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	177-8	0,00075
35 H	Cl	O-(2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H	153-5	0,00075

	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
	H	Cl	O-(2-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	166-7	0,0015
5	H	CH ₃	O-(2-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	166-8	0,006
	H	Cl	O-(4-ClC ₆ H ₄ - H ₄)	Cl	H	120-1	0,00019
	H	Cl	O-(4- FC ₆ H ₄)	H	H	183-5	0,006
10	H	C	O-(4-ClC ₆ H ₄)	CH ₃	H	182-3	9,00038
	H	CF ₃	O-(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	183-4	0,006
	H	CH ₃	O-(4- FC ₆ H ₄)	H	H	150-2	0,012
15	H	CF ₃	O-(2-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	127-9	0,0125
	H	CH ₃	O-(4-ClC ₆ H ₄)	CH ₃	H	177-9	0,0008
	H	NO ₂	O-(4-Cl- C ₆ H ₄)	H	H	188-9	0,0015
20	H	NO ₂	O-(2-CH ₃ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	171-3	0,0030
	H	Cl	O-(4- FC ₆ H ₄)	H	H	203-4	0,006
	H	Cl	O-(4-IC ₆ H ₄)	H	H	218-20	0,0015
25	H	CH ₃	SO ₂ -(mor- pholino)	Cl	H	168-70	0,0015
	H	Cl	SO ₂ -(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	244-8	0,0004
	H	H	SO ₂ -C ₆ H ₅	H	H	300-5	0,0030
30	H	CH ₃	SO ₂ -(4- BrC ₆ H ₄)	H	H	250-1	0,0015
	H	H	SO ₂ -(O- tolyl)	H	H	268-70	0,0125
	H	Cl	SO ₂ -(4- ClC ₆ H ₄)	Cl	H	269-71	0,0001
35							

71 36162

16

2110283

	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
	H	H	SO-(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	138-42	0,0004
5	H	CH ₃	SO-(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	155-7	0,0004
	H	CH ₃	SO-(4-Cl C ₆ H ₄)	CH ₃	H	153-5	0,0001
	H	Cl	SO-(4-Cl C ₆ H ₄)	H	H	191-3	0,0004
10	H	H	S-(4-Cl C ₆ H ₄)	H	H	195-7	0,0008
	H	Cl	S-(4-Cl C ₆ H ₄)	H	H	177-9	0,0004
15	H	CH ₃	S-(4-Cl C ₆ H ₄)	H	H	149-51	0,0004
	H	Cl	S-(4-Cl C ₆ H ₄)	Cl	H	177-9	0,00005
	H	Cl	S-C ₆ H ₅	Cl	H	136-9	0,0008
	H	Cl	CO-CH ₃	H	H	102-10	
20	H	Cl	CO-(2-CH ₃ -4 BrC ₆ H ₃)	H	H	(amorphe)	
	H	Cl	O-(2-C ₂ H ₅ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	169-71	
25	H	NO ₂	S-(4- ClC ₆ H ₄)	H	H	243-5	0,0060
	H	Cl	morpholine	Cl	H	231-3	0,0030
	H	CH ₃	SO ₂ -(4- ClC ₆ H ₄)	CH ₃	H	191-2	0,0001
30	H	CH ₃	S-(4- ClC ₆ H ₄)	Cl	H	92-4	0,0001
	H	CH ₃	CO-(4- ClC ₆ H ₄)	Cl	H	182-6	0,0004
	H	CH ₃	O-(4-BrC ₆ H ₄)	H	H	179-81	0,0008
35	H	Cl	O-(2-n-C ₃ H ₇ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	130-2	0,012

71 36162

17

2110283

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>P.F. (°C)</u>	<u>CEM*</u>
H	Cl	O-(2-C ₂ H ₅ - 4-BrC ₆ H ₃)	H	H	164-5	
5 H	NO ₂	O-(2-C ₂ H ₅ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	187-8	
H	CH ₃	O-(2-C ₂ H ₅ - 4-ClC ₆ H ₃)	H	H	118-9	0,012
H	Cl	SO ₂ N(CH ₃) (CH ₂ CH=CH ₂)	H	H	148-9	0,0060
10 H	Cl	SO ₂ N(CH ₃) (n-C ₃ H ₇)	H	H	167-70	0,0250
H	Cl	SO ₂ N(CH ₃) (i-C ₃ H ₇)	H	H	188-90	0,0250
15 H	Cl	SO ₂ N(CH ₂ CH=CH) 2	H	H	120-1	
H	Cl	SO ₂ N(CH ₃ ; (4-ClC ₆ H ₄)	H	H	164-5	
H	H	SO ₂ (morpho- lino)	H	H	264	0,0250
20 H	CH ₃	SO ₂ (morpho- lino)	H	H	243-44	0,00150 -0,0030
H	CH ₃	SO ₂ (CH ₂ CH=CH) 2	H	H	118	0,0250

*
Déterminée comme il est décrit dans l'Exemple XI.

EXEMPLE II2- $\sqrt{3}$,5-Diméthyl-4-(4-chlorophénylthio)phényl7-as-triazine-3,5(2H,4H)dioneA. 3,5-Diméthyl-4-chloronitrobenzène

5 A une solution agitée de nitrite de sodium (19g , 0,275 mole) dans l'acide sulfurique concentré (136 ml) à 10°C on ajoute du 3,5-diméthyl-4-aminonitrobenzène (41,5 g, 0,25 mole) par portions à une vitesse telle que la température ne soit pas portée au-delà de 20°C. Ensuite on ajoute goutte à goutte de
10 l'acide acétique glacial (200 ml) tout en maintenant la température au-dessous de 20°C. On ajoute goutte à goutte le mélange réactionnel à une solution d'acide chlorhydrique concentré (500 ml) et de chlorure cuivreux (49,5 g, 0,5 mole) à la température ambiante. Lorsque l'addition est achevée, on agite le
15 mélange pendant 40 heures à la température ambiante. On sépare le solide qui se forme par filtration (34,7 g), on le lave à l'eau et on le sèche. On le recristallise dans un mélange méthanol-eau et on le sèche; p.f. 104-108°C.

B. Sulfure de 2,6-diméthyl-4-nitro-4'-chlorodiphényle

20 On ajoute goutte à goutte en l'espace de vingt minutes une solution de sel de potassium de p-chlorothiophénol (18,2 g, 0,1 mole) dans le N,N-diméthylformamide (100 ml) à une solution de 3,5-diméthyl-4-chloronitrobenzène (18,5 g, 0,1 mole) dans le N,N-diméthylformamide (100 ml) refroidie dans un bain d'eau
25 glacée. On agite le mélange pendant vingt minutes et ensuite on le verse dans de l'eau glacée (1500 ml). On agite la suspension résultante à la température ambiante pendant seize heures. On recueille le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide (27,3 g). On le purifie par recristallisation dans
30 l'éthanol; p.f. 95°-7°C.

C. Sulfure de 2,6-diméthyl-4-amino 4'-chloro-diphényle

On ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique concentré (180 ml) et le chlorure stanneux dihydraté (94 g, 0,41 mole) à une suspension de sulfure de 2,6-diméthyl-
35 4-nitro-4'-chlorodiphényle (27,0 g, 0,093 mole) dans l'éthanol (180 ml) que l'on refroidit dans un bain de glace. On porte ensuite le mélange réactionnel au reflux pendant 1,75 heures et on l'abandonne au repos pendant une nuit à la température ambiante. On le verse dans de l'eau glacée (1600 ml), on agite
40 le mélange pendant vingt minutes et on recueille le chlorhydrate

précipité par filtration. On libère la base libre en mettant le chlorhydrate en suspension dans un mélange de chloroforme (300 ml) et d'eau (100 ml) et en ajoutant une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en excès (solution à 40%). On sépare
5 la phase chloroformique, on extrait la phase aqueuse par le chloroforme (100 ml) et on lave l'ensemble des extraits chloroformiques avec de l'eau, on décolore et on sèche (Na_2SO_4). L'évaporation du chloroforme donne le produit sous forme d'un solide blanc flocculent (18,3 g). Pour le purifier on le recrystal-
10 lise dans l'éthanol et on le lave avec de l'hexane, p.f. 158-8°C.

On transforme ce produit en 2- $\sqrt{3}$,5-diméthyl-4-(4-chlorophénylthio)phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione, composé indiqué dans le titre, par la méthode de l'Exemple I. Une recrystallisation dans l'acétonitrile donne le produit pur; p.f. 132°-135°C.
15 Sa CEM, déterminée selon le mode opératoire de l'Exemple X, est de 0,0005 - 0,0001.

EXEMPLE III

20 2- $\sqrt{3}$,5-Diméthyl-4-(4-chlorophénylsulfinyl)phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione

On agite à la température ambiante une solution d'acide acétique glacial (20 ml) et de 2- $\sqrt{3}$,5-diméthyl-4-(4-chlorophénylthio)phényl-7-as-triazine-3,5-(2H,4H) dione (3,595 g, 0,01 mole) et on la traite goutte à goutte par le peroxyde d'hydrogène
25 (1,0 ml de solution à 30%). Ensuite on chauffe le mélange à 39°C pendant 16 heures et on sépare le précipité blanc par filtration, on le lave avec de l'acide acétique, puis on le lave à l'eau et on le sèche sous vide; (3,2 g).

On reprend le produit dans le méthanol (75 ml), on décolore la solution et ensuite on la filtre. On concentre le filtrat à un volume de 35 ml et on l'abandonne au repos. On sépare les cristaux qui se forment par filtration, on les lave à l'éther et on les sèche; p.f. 153-5°C. Sa CEM est de 0,0001.

EXEMPLE IV

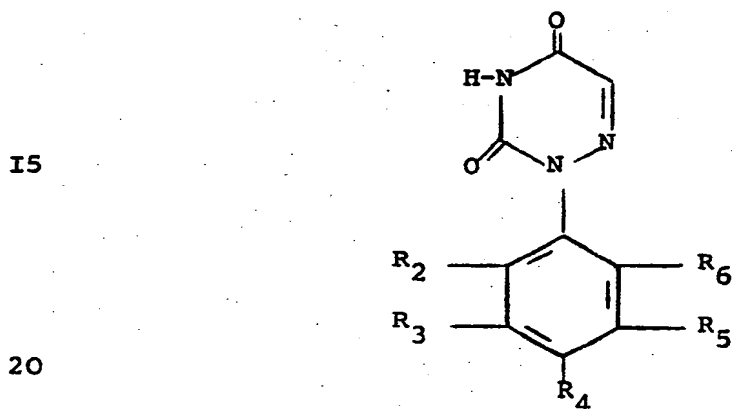
35 2- $\sqrt{3}$,5-Diméthyl-4-(4-chlorophénylsulfonyl)phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione

On porte au reflux pendant 17 heures un mélange de 2- $\sqrt{3}$,5-diméthyl-4-(4-chlorophénylthio)-phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione (0,01 mole); d'acide acétique glacial (15 ml)
40 et de peroxyde d'hydrogène (15 ml de solution à 30%) et ensuite

on le refroidit. On sépare le produit solide par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide à 65°C (1,0 g). On le dissout dans le méthanol (10 ml), on le décolore, on le filtre et on le concentre à un volume de 4 ml. Le produit 5 cristallise au repos. On le recueille, on le lave à l'éther et on le sèche sous vide (0,723 g); p.f. 191°-2°C. Sa CEM = 0,0001.

EXEMPLE V

On prépare les 2-phényl-as-triazine-3,5(2H,4H) diones énumérées ci-dessous en partant des composés d'aniline appropriées 10 par la méthode de l'Exemple I.



	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
	H	Cl	S-(n-C ₄ H ₉)	Cl	H
	Cl	OCH ₃	H	OCH ₃	H
25	i-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	NO ₂	H
	H	I	SCN	H	H
	H	H	O-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)	H	H
	H	H	O-C ₆ H ₅	H	H
	H	CH ₃	SO ₂ -(4-NO ₂ C ₆ H ₄)	H	H
30	H	NO ₂	O-C ₆ H ₅	H	H
	H	SCH ₃	H	SCH ₃	H
	H	SCN	H	H	H
	H	H	COCH ₃	H	H
	H	H	O-(4-ClC ₆ H ₄)	H	H
35	H	CH	O-(4-CNC ₆ H ₄)	H	H

71 36162

21

2110283

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
H	CF ₃	O-(4-(CN)C ₆ H ₄)	H	H
H	CF ₃	OCH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	S-(4-ClC ₆ H ₄)	H	H
5 H	CH ₃	S-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)	CH ₃	H
H	CH ₃	S-(2-CH ₃ OC ₆ H ₄)	CH ₃	H
F	OCH ₃	CO-C ₆ H ₅	OCH ₃	H
H	OF ₃	CO-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	CF ₃	H
F	OCH ₃	CO-C ₆ H ₅	OCH ₃	F
10 H	CN	CO-C ₆ H ₅	CN	H
H	OCH ₃	CO-C(4-ClC ₆ H ₄)	OCH ₃	H
H	OCH ₃	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	OCH ₃	H
H	OCH ₃	CO-(3-CNC ₆ H ₄)	OCH ₃	H
H	SCH ₃	CO-C ₆ H ₅	SCH ₃	H
15 F	OCH ₃	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	OCH ₃	F
F	F	CO-C ₆ H ₅	F	F
H	H	CO-(4-CHC ₆ H ₄)	H	H
H	CN	CO-C ₆ H ₅	CN	H
H	CF ₃	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	CF ₃	H
20 H	SCN	CO-(p-tolyl)	SCN	H
H	SCN	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	SCN	H
H	SCN	CO-(4-i-C ₃ H ₇)C ₆ H ₄	SCN	H
H	CN	CO-(4-t-C ₄ H ₉)C ₆ H ₄	CN	H
H	CN	CO-(2-ClC ₆ H ₄)	CN	H
25 H	CN	CO-(4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄)	CN	H
H	Cl	OC ₆ H ₅	Cl	H
H	CH ₃	OC ₆ H ₅	CH ₃	H
H	Cl	SC ₆ H ₅	H	H
H	CH ₃	SC ₆ H ₅	CH ₃	H
30 H	Cl	CO-C ₆ H ₅	Cl	H

71 36162

22

2110283

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
H	Cl	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	Cl	H
H	CH ₃	CO-C ₆ H ₅	CH ₃	H
H	CH ₃	CO-(4-ClC ₆ H ₄)	CH ₃	H
5 H	C ₃ H ₇	COCH ₃	H	H
H	Cl	COC ₂ H ₅	H	H
H	CH ₃	S-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)	CH ₃	H
F	H	S-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)	H	H
H	CH ₃	O- 2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	H
10 H	Cl	O-(2-CH ₃ O-4-CNC ₆ H ₃)	Cl	H
H	H	O- 2-Cl-4-(n-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₃)	H	H
Cl	H	O-(2-Cl-4-CNC ₆ H ₃)	H	H
H	Cl	S-(3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)	CH ₃	H
H	Cl	S- 2,6-(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₃	H	H
15 F	OCH ₃	CO-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	OCH ₃	F
F	SCH ₃	CO-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	SCH ₃	F
F	OCH ₃	CO-(3,4-(CH ₃) ₂ O ₆ H ₃)	OCH ₃	F
H	H	CO-(4-CH ₃ -2-ClC ₆ H ₃)	H	H
H	CF ₃	CO-(4-CH ₃ -2-ClC ₆ H ₃)	CF ₃	H
20 H	Cl	S-n-C ₄ H ₉	H	H
H	Cl	SO ₂ -n-C ₄ H ₉	H	H
H	Cl	S-C ₉ H ₁₉	CH ₃	H
H	Cl	SO ₂ -C ₉ H ₁₉	CH ₃	H
CH ₃	H	SO ₂ -C ₂ H ₅	CH ₃	H
25 H	CF ₃	S-C ₈ H ₁₇	H	H
H	CF ₃	SO ₂ -C ₈ H ₁₇	H	H
H	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	H
H	Cl	N(t-C ₄ H ₉) ₂	Cl	H
H	Cl	N(CH ₃)(C ₄ H ₉)	Cl	H
30 H	Cl	pipérazine	Cl	H

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
H	Cl	pyrrolidine	Cl	H
H	Cl	pipéridine	Cl	H
H	Cl	N-méthylpipérazine	Cl	H
5 H	Cl	thiazolidine	Cl	H
H	C ₂ H ₅	O-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	C ₂ H ₅	H
H	C ₂ H ₅	O-(2-Cl-4-BrC ₆ H ₃)	C ₂ H ₅	H
H	NO ₂	O-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H
H	CH ₃	S-(2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃)	CH ₃	H
10 H	Cl	S-(2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃)	Cl	H
H	Cl	SO ₂ -morpholine	Cl	H
H	Cl	O-2,6-(CH ₃) ₂ -4-ClC ₆ H ₂	H	H
H	H	CHOH-(4-ClC ₆ H ₄)	H	H
H	H	CHOH-(4-CH ₃ -2-ClC ₆ H ₃)	H	H
15 H	Cl	S-(3,5-(CH ₃) ₂ -4-ClC ₆ H ₂)	H	H
H	CH ₃	S-(3-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃)	H	H
H	OCH ₃	S-(4-ClC ₆ H ₄)	H	H
H	H	S-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	H	H
H	CH ₃	S(2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃)	Cl	H

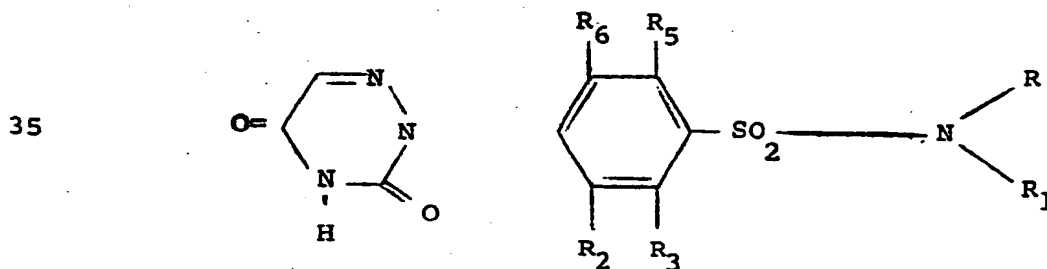
20. On transforme les composés précécents et ceux de l'Exemple I où R₄ est un groupement thiophényle ou un groupement thio- (phényl substitué) en composés analogues de sulfinyle et de sulfonyle correspondants par les méthodes des Exemples III et IV.

EXEMPLE VI2- $\sqrt{3}$,5-Diméthyl-4-(morpholinosulfonyl)phényl-7-as-triazine-3,5-(2H,4H) dione

On ajoute de la 2-(3,5-diméthylphényl)-as-triazine-3,5(2H,4H)-
 5 dione (49,0 g) par petites portions à de l'acide chlorosulfonique
 (100 ml) à la température ambiante. On agite le mélange pendant
 toute la réaction **exothermique**. Lorsque l'addition est achevée,
 on porte le mélange à 60°-65°C pendant deux heures et ensuite
 on le refroidit à 20°C. On le met dans un entonnoir à robinet
 10 et on l'ajoute goutte à goutte à un volume agité (3 litres)
 d'eau glacée. Après une demi-heure on recueille par filtration
 le produit qui est la 2- $\sqrt{3}$,5-diméthyl-4-(chlorosulfonyl)phényl-7-as-
 triazine-3,5(2H,4H)dione, on le lave à l'eau, et on le sèche sous
 vide. On triture le solide sec par l'éther (200 ml), on le
 15 filtre, on le lave à l'éther, et on le sèche. Rendement = 60,5 g.
 On effectue une purification ultérieure en mettant le produit en
 suspension dans le chloroforme chaud, en le filtrant et en le
 séchant; p.f. = 198°-201°C.

A une solution agitée de 2- $\sqrt{3}$,4-diméthyl-4-(chlorosulfonyl)-
 20 phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione (1,5 g) dans le tétrahydro-
 furane sec (15 ml) à la température ambiante on ajoute de la
 morpholine distillée (1 ml). On chauffe le mélange à 60°C pendant
 16 heures, en ayant soin d'éliminer toute humidité. On refroidit
 le mélange réactionnel, on le verse dans de l'acide chlorhydrique
 25 dilué (600 ml de solution 6N), et on l'agite pendant quatre
 heures. On sépare le précipité par filtration, on le lave à
 l'eau, et on le sèche. On le recristallise dans l'éthanol;
 p.f. = 199°-200°C; CEM = 0,0015.

De la même manière, on prépare les composés suivants en
 30 partant des réactifs appropriés :



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>NRR₁</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
H	CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
H	Cl	thiomorpholine	H	H
5 CN	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H	H
H	Cl	pyrrolo	CH ₃	H
H	CN	pipéridine	CH ₃	H
H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H
H	CH ₃	hexaméthylèneimine	CH ₃	H
10 H	CH ₃	pyrroline	CH ₃	H
Cl	Cl	thiazolidine	H	H
H	OCH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	OCH ₃	H
H	Cl	morpholine	Cl	H
CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	Cl	H
15 H	SCN	N(CH ₃) ₂	H	H
Cl	OCH ₃	morpholine	OCH ₃	H
H	H	N(CH ₂ -CH=CH ₂) ₂	H	H
H	H	N(CH ₃)(CH ₂ -CH=CH ₂)	H	H
H	Cl	N(CH ₂ -CH=CH ₂) ₂	H	H
20 H	SCH ₃	N(CH ₂ -CH=CH ₂)(C ₇ H ₇)	H	H
H	Cl	N(CH ₃)(4-ClC ₆ H ₄)	CH ₃	H
H	CH ₃	N(CH ₂ -C=CH)(C ₇ H ₇)	CH ₃	H
H	OCH	N(CH ₃)(CH ₂ -CH=CH ₂)	H	H
H	Cl	N(CH ₃)(C ₆ H ₅)	Cl	H
25 CN	H	N(C ₂ H ₅)(4-ClC ₆ H ₄)	H	H
H	CH ₃	pipéridine	CH ₃	H
H	CH ₃	pyrrolidine	CH ₃	H
H	Cl	pipérazine	Cl	H

EXEMPLE VII

30 2-/3-Méthyl-4-(4'-chlorophénylsulfonyl)phényl7-as-triazine-3,5-
(2H,4H) dione

A. Sulfure de 2-méthyl-4-nitro-4'-chlorodiphényle

A une solution de sel de potassium du 4-chlorothiophénol (18,2 g) dans le N,N-diméthylformamide (70 ml) à 10°C on ajoute
 35 du 2-méthyl-4-nitrochlorobenzène (17,1 g) par petites portions.
 On agite le mélange à 10°C pendant quarante minutes, ensuite on le verse dans de l'eau froide (3200 ml). On agite la suspension aqueuse pendant une demi-heure et ensuite on la filtre. On lave le filtre à l'eau et ensuite on reprend ^{le résidu} dans le chloroforme (500 ml).

On lave la solution chloroformique à l'eau, on la sèche (Na_2SO_4) et on l'évapore pour obtenir le produit; 18,3 g, p.f. = 87°C .

B. 2-Méthyl-4-nitro-4'-chlorodiphénylsulfone

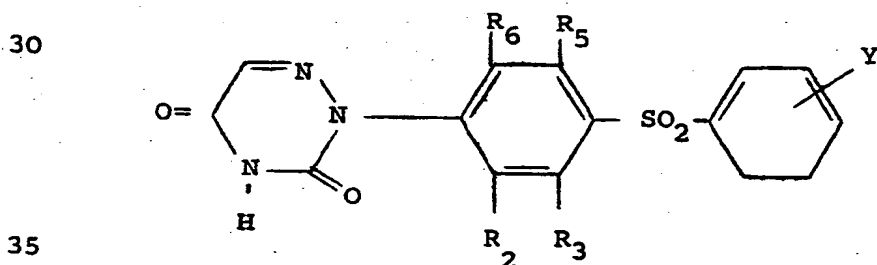
On chauffe à 115°C pendant quarante minutes un mélange d'acide acétique (90 ml), de sulfure de 2-méthyl-4-nitro-4'-chlorodiphényle (18,2 g) et de peroxyde d'hydrogène (20,4 g de H_2O_2 à 30 pour cent). Ensuite on refroidit le mélange réactionnel et on le verse dans de l'eau glacée (600 ml). On agite la suspension aqueuse pendant une demi-heure et on recueille le produit par filtration; 10 On le lave à l'éthanol et on le sèche; 17,5 g; p.f. = 144°C .

C. 2-Méthyl-4-amino-4'-chlorodiphénylsulfone

On ajoute du sulfure de sodium nonahydraté (38,8 g) par petites portions en l'espace de dix minutes à un mélange de 2-méthyl-4-nitro-4'-chlorodiphénylsulfone (17,0 g), de chlorure d'ammonium (11,5 g), d'hydroxyde d'ammonium (90 ml de solution concentrée), et d'éthanol (120 ml) au reflux. On laisse le mélange réactionnel au reflux pendant quarante minutes, ensuite on le refroidit, et on ajoute lentement de l'eau (300 ml). On sépare le précipité résultant par filtration, on le lave à l'eau 20 et on le sèche. On le purifie par recristallisation dans l'éthanol. Rendement = 12,0 g, p.f. = $160-161^\circ\text{C}$.

Ensuite on soumet ce produit au traitement selon la méthode de l'Exemple I pour obtenir la 2- β -méthyl-4-(4'-chlorophénylsulfonyl)-phényl]-as-triazine-3,5(2H,4H) dione; p.f. $230-231^\circ\text{C}$. 25 Sa CEM, déterminée par le mode opératoire de l'Exemple X, est de 0,0004.

On prépare de la même manière les composés suivants :



$\underline{\text{R}_2}$	$\underline{\text{R}_3}$	$\underline{\text{Y}}$	$\underline{\text{R}_5}$	$\underline{\text{R}_6}$
H	CH	H	H	H
H	CH_3	4- CH_3	H	H
40 H	CH_3	4-i- C_3H_7	H	H

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Y</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
H	H	2-Cl	H	H
H	CF ₃	H	H	H
H	CF ₃	4-O-(n-C ₄ H ₉)	H	H
5 H	CF ₃	3-NO ₂	H	H
H	H	2-OCH ₃	H	H
C ₂ H ₅	H	4-Br	NO ₂	H
H	Cl	H	CH ₃	H
H	H	Cl	H	H
10 H	Cl	H	Cl	H
H	CH ₃	H	CH ₃	H

EXEMPLE VIII2-(4-Nitrophényl)-as-triazine-3,4(2H,4H) dione

A une solution de 6-aza-uracile (56,5 g, 0,5 mole) et 15 d'hydroxyde de potassium (101 g de KOH à 85%) dans l'eau (750 ml) on ajoute goutte à goutte, en l'espace de quatre heures, du 4-nitrofluorobenzène (83,3 g, 0,59 mole) à une température de 55°-60°C. On maintient le mélange à cette température pendant encore quatre heures, ensuite on le refroidit et on l'extrait 20 par trois portions de 250 ml chacune de chlorure de méthylène. Ensuite on l'acidifie à pH 3,5 avec de l'acide chlorhydrique et on recueille le précipité résultant, on le lave à l'eau, et on le sèche à l'air.

EXEMPLE IX25 2- $\sqrt{3}$ -Chloro-4-(-hydroxy-4-chlorobenzyl)phényl-7-as-triazine-3,5-(2H,4H) dione

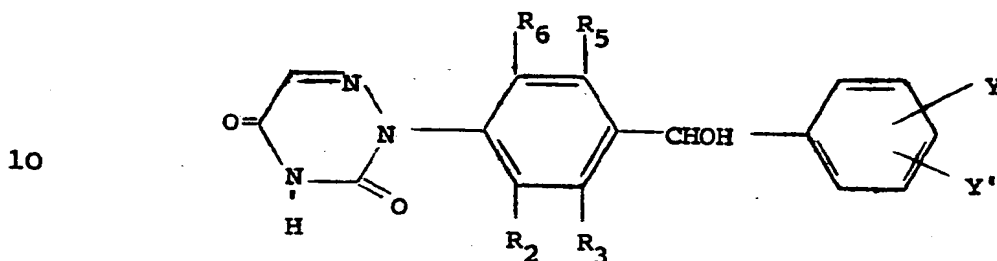
On ajoute du borohydrure de sodium (54 mg, 1,4 mM) à une suspension de 2- $\sqrt{3}$ -chloro-4-(4-chlorobenzoyl)phényl-7-as-triazine-3,5(2H,4H) dione (50 mg, 1,4 mM) dans 30 ml d'une solution aqueuse 30 d'hydroxyde de sodium à 10% et de l'eau distillée (100 ml) et on agite le mélange à la température ambiante pendant 15 heures. Ensuite on le refroidit à 0°C dans un bain de glace et on l'acidifie prudemment à pH 1,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10%. On recueille par filtration le précipité qui se forme, 35 on le lave à l'eau et on le sèche sous vide sur anhydride phosphorique. Rendement = 388 mg (80%); p.f. 110°C, CEM = 0,0001.

De la même manière, on prépare les composés suivants en partant de la cétone précurseur :

2- $\sqrt{3}$ -méthyl-4-(-hydroxy-4-chlorobenzyl)phényl-7-as-40 triazine-3,5-(2H,4H) dione; p.f. 100°C, CEM = 0,00075;

2- β -méthyl-4-(-hydroxybenzyl)phényl-7-as-triazine-3,5-(2H,4H) dione; p.f. 149°-152°C, CEM = 0,003.

On prépare également les composés énumérés ci-après par cette méthode en partant du précurseur approprié représenté 5 par la cétone :



15	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Y</u>	<u>Y'</u>
	H	H	H	H	H	4-CH ₃
	H	H	H	H	H	4-OCH ₃
	H	H	H	H	H	4-Cl
	H	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl
20	H	Cl	H	H	2-Cl	4-Cl
	H	CH ₃	H	H	2-CH ₃	4-Cl
	H	n-C ₄ H ₉	H	H	4-Cl	H
	H	H	H	H	4-CN	H
25	H	H	H	H	4-CH ₃	2-Cl
	H	H	H	H	2-OCH ₃	4-Cl

On réduit les composés 3,5-disubstitués (R₃ et R₅ sont autres que l'hydrogène) énumérés ci-dessous en utilisant un excès 4 fois molaire et des températures de reflux :

30	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Y</u>	<u>Y'</u>
	H	CH ₃	Cl	H	4-Cl	H
	H	CF ₃	CF ₃	H	4-OCH ₃	H
	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
	H	CN	CN	H	H	H
35	H	OCH ₃	OCH ₃	H	4-Cl	H
	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	2-NO ₂
	H	OCH ₃	OCH ₃	H	3-CN	H
	F	OCH ₃	OCH ₃	F	4-Cl	H
	H	Cl	Cl	H	H	4-Cl

EXEMPLE X

On prépare les sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux des 2-phényl-as-triazine-3,5-(2H,4H) diones de l'Exemple I à IX en dissolvant un composé approprié dans une solution aqueuse 5 ou alcoolique aqueuse contenant une quantité équivalente de l'hydroxyde de métal alcalin (sodium, lithium, potassium) ou de métal alcalino-terreux (calcium, baryum, strontium, magnésium). On récupère les sels en lyophilisant la solution résultante.

EXEMPLE XI

On démontré l'activité coccidiostatique de la 2-(3,4-dichlorophényl)-as-triazine-3,5(2H,4H) dione de la manière suivante :

- 5 On donne à des groupes de cinq coquelets âgés de neuf jours, de la lignée Barred Rock Cross, une ration de base dans laquelle on incorpore le composé à l'essai à diverses concentrations. La ration de base qui est une composition commerciale de démarrage pour poussin (Purina Commercial Chick Starter, que
10 l'on peut se procurer auprès de Ralston Purina CO., St. Louis, Missouri) ayant la composition indiquée ci-après, est présentée à volonté aux poussins vingt-quatre heures avant l'infection et ensuite constamment pendant toute la durée des essais.

Composition de la ration de base

15	Quantité de protéine brute pas inférieure à	18,0%
	Quantité de matière grasse pas inférieure à	3,0%
	Quantité de fibre brute pas supérieure à	6,0%
	Quantité de minéraux ajoutés pas supérieure à	3,5%

apportées par les ingrédients suivants :

- 20 Farine de viande et d'os, farine de poisson, farine de soja, orge broyée, avoines broyées, maïs jaune broyé, farine de luzerne déshydratée, particules grossières de blé, supplément de vitamine B₁₂, éthoxyquine (agent de conservation), matière grasse animale conservée avec du BHA[†], chlorure
25 de choline, niacine, supplément de vitamine A, supplément de riboflavine, pantothénate de calcium, stérol activé D pour animaux, supplément de vitamine E, bisulfite de ménadione sodé (apportant l'activité de la vitamine K)^{††},
30 carbonate de calcium, phosphate naturel de faible teneur en fluor, sel iodé, sulfate de manganèse, oxyde manganoux, sulfate de cuivre, oxyde de zinc.

† BHA = hydroxyanisole butylé

†† bisulfite de ménadione sodée = bisulfite de 2-méthyl-1,4-naphtaquinone sodée.

- 35 Vingt-quatre heures après le début de la médication, on inocule aux poussins par voie orale 200.000 cocystes (Eimeria tenella) sporulés et on détermine le poids moyen par volatile par groupe. En outre, on donne à un groupe de dix poussins la ration de base qui contient plus du composé à l'essai (témoins
40 infectés, non traités). Un autre groupe de dix poussins sert

de témoins non infectés, non traités. On regarde le cinquième et le sixième jour après l'infection s'il y a chez les poussins des signes d'hémorragie. Le huitième jour après infection, on détermine le poids corporel moyen par volatile par groupe, 5 on autopsie les volatiles, on examine le caecum par voie macroscopique, et on détermine un indice de pathologie (degré moyen d'infection $\overline{D.M.I.}$). Pour les poussins qui meurent avant le cinquième jour après infection on considère qu'il s'agit de mort par toxicité. Pour ceux qui meurent cinq jours 10 après l'infection ou plus tard on considère que la mort est due à la maladie. On évalue l'efficacité du composé à l'essai par la prévention de la mortalité et par comparaison de l'indice pathologique avec celui des témoins infectés n'ayant pas reçu de médicament. On exprime le degré de l'état pathologique à 15 l'autopsie par le degré moyen basé sur les notifications suivantes : 0 = pas de lésions caecales; 1 = lésions légères; 2 = lésions modérées; 3 = lésions importantes; 4 = mort.

On trouve ainsi que la concentration du composé à l'essai, dans l'alimentation, qui produit des gains de poids normaux 20 par rapport aux témoins non infectés, non traités et une pathologie normale par rapport aux témoins infectés, non traités, désignée sous le nom de concentration efficace minimale (CEM), est égale à 0,006 pour cent.

On détermine de la même manière l'activité coccidiostatique 25 des composés des Exemples I à X.

EXEMPLE XII

On mélange intimement diverses quantités de 2-(3,4-dichloro- 30 phényl)-as-triazine-3,5(2H,4H) dione à un régime équilibré du point de vue nutritif ayant la composition indiquée ci-après pour obtenir des aliments contenant 0,0015 pour cent, 0,001 pour cent, 0,0025 pour cent, 0,005 pour cent, 0,01 pour cent, 0,025 pour cent, 0,05 pour cent et 0,1 pour cent, respectivement, de l'agent actif.

		<u>Pour cent</u>
35	Maïs jaune broyé	51,28
	Farine huileuse de soja	38,15
	Huile de maïs	6,10
	CaCO ₃	1,20
	Phosphate bicalcique	1,35
40	Sel	0,61

Pour cent

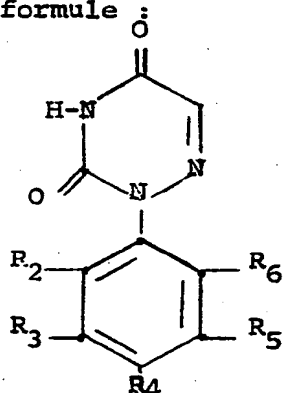
5	Delamix (mélange minéral que l'on trouve dans le commerce contenant CaCO_3 et de petites quantités de sel de fer, de zinc, de manganèse, etc. - Limestone Products Corporation of America, New Jersey)	0,1
	Vitamine A (11788 U.I./kg)	0,1
	Vitamine D ₃ (1513 U.I.C./kg)	0,05
10	Klotgen F (forme de vitamine K disponible dans le commerce, Abbott Laboratories)	0,0003
	Chlorhydrate de pyridoxine	0,0006
	D.L. -méthionine	0,140
	Niacine U.S.P.	0,0025
15	Chlorure de choline (25%)	0,2
	Riboflavine	0,06
	Pantothénate de calcium (45%)	0,002
	Myvanix (forme de vitamine E disponible dans le commerce)	0,005
20	Ces aliments, lorsqu'ils sont administrés à volonté à des poussins de neuf jours et à des dindoneaux de taille moyenne infectés par <u>E. tenella</u> , comme il est décrit dans l'Exemple X, sont efficaces pour juguler l'infection coccidienne.	
25	Les produits des Exemples I à X, lorsqu'ils sont essayés à des concentrations de 0,0015 pour cent, 0,001 pour cent, 0,01 pour cent et 0,05 pour cent, donnent des résultats comparables à ceux que donnent les compositions précédentes.	
	On prépare les intermédiaires utilisés dans le procédé de préparation des composés finals par des méthodes qui sont analogues à celles qui sont déjà connues dans la technique et qui sont décrites plus en détail dans la copie certifiée et dans la demande de brevet britannique n° 41743/71, du 7 septembre 1971.	
30		

REVENDICATIONS

1. Procédé de lutte contre la coccidiose chez la volaille, qui consiste à administrer à la volaille une dose coccidiostatique d'un composé ayant pour formule :

5

10



ou bien d'une de ses sels de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux, où :

R_2 et R_6 sont tous deux un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, ou bien un groupement cyano ou méthyle, à cette condition qu'au moins un des substituants R_2 et R_6 soit l'hydrogène ou le fluor ;

R_3 et R_5 font tous deux partie d' : un premier sous-groupe composé de l'hydrogène et de R'_3 , R'_3 étant un atome d'halogène ou bien un groupement cyano, trifluorométhyle ou alkyle inférieur ; un second sous-groupe composé des radicaux alcoxy inférieur et (alkyl inférieur) thio ; un troisième sous-groupe composé des groupements nitro et thiocyanate ;

R_4 est R_3 ou bien fait partie d'un quatrième sous-groupe composé de $Y-NR_7R_8$, des radicaux alkyl sulfonyle, de SO_2NRR_1 , de $-X-\text{C}_6\text{H}_4-Y'$, et des radicaux alcanoyle inférieur ; aux

conditions que, quand R_4 est SO_2NRR_1 ou un radical alcanoyle, au moins un des substituants R_3 et R_5 soit autre que l'hydrogène ; et que, quand au moins un des substituants R_3 et R_5 est choisi dans le second sous-groupe, R_4 soit choisi dans le premier, le troisième ou le quatrième sous-groupe ;

Quand R_4 est R'_3 , au moins deux des substituants R_2 , R_3 , R_5 et R_6 sont un atome d'halogène ou bien un groupement alcoxy inférieur, nitro, trifluorométhyle, méthyle ou cyano ; quand R_4 est l'hydrogène, au moins trois des substituants R_2 , R_3 , R_5 et R_6 sont un atome d'halogène ou un groupement alcoxy inférieur, nitro, trifluorométhyle, méthyle ou cyano ; et les substituants R_2 , R_3 ,

R_4 , R_5 et R_6 ne sont pas tous un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ;

R est le radical méthyle, éthyle, allyle, propargyle, phényle, benzyle ou p-chlorophényle ;

5 R_1 est le radical méthyle, éthyle, allyle ou propargyle ;

R et R_1 , pris avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment le groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pipéridine, N-(alkyl inférieur) pipérazine, pipérazine, hexaméthylène-imine, 3,4-dichloropipéridine, thiazolidi-
10 ne ou Δ^3 -tétrahydropyridine ;

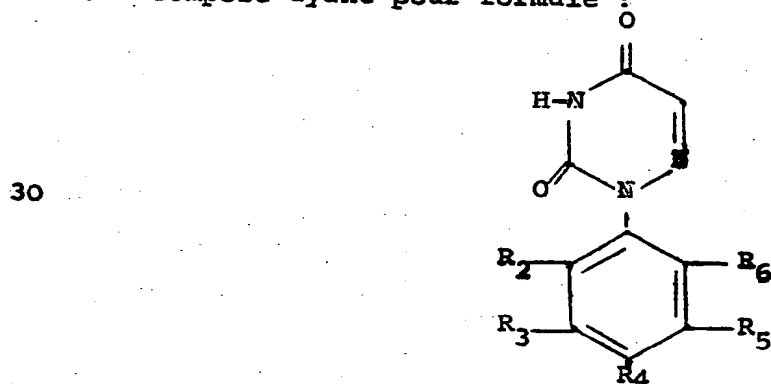
R_7 et R_8 sont tous deux un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ; R_7 et R_8 , pris avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment le groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrrolidine, pipéridine, N-(alkyl inférieur) pipérazine, 15 hexaméthylène-imine, thiazolidine, Δ^3 -tétrahydropyridine, ou pipérazine ;

X est l'oxygène, le soufre, >C=O , =NH , $\text{-S}\rightarrow\text{O}$, -SO_2 ou -CHOH- ;

Y et Y' sont tous deux un atome d'hydrogène ou d'halogène
20 ou bien un groupement nitro, cyano, alkyle inférieur, ou alcoxy inférieur.

2. Composition d'aliments pour la volaille qui comprend comme ingrédient actif un composé de formule I telle qu'elle est définie dans la revendication 1.

25 3. Composé ayant pour formule :



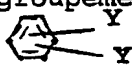
35 ainsi que ses sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux, où :

R_2 et R_6 sont tous deux un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, ou bien un groupement cyano ou méthyle, à cette condition qu'au moins un des substituants R_2 et R_6 soit l'hydrogène
40 ou le fluor ; et

tous trois

R_3 , R_4 et R_5 font/partie d'un premier sous-groupe composé de l'hydrogène et de R'_3 , R'_3 étant un atome d'halogène ou bien un groupement cyano, trifluorométhyle, ou alkyle inférieur ; un second sous-groupe composé des radicaux alcoxy inférieur et 5 (alkyl inférieur) thio ; un troisième sous-groupe composé des groupements nitro et thiocyanate ; à cette condition que, quand au moins un des substituants R_3 et R_5 est choisi dans le second sous-groupe, R_4 soit choisi entre R'_3 et le troisième sous-groupe ; et pas plus de deux des substituants R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ne sont 10 l'hydrogène ; ou bien

R_3 et R_5 font/partie d' : un premier sous-groupe composé des atomes d'hydrogène et d'halogène et des groupements cyano, trifluorométhyle, et alkyle inférieur ; un second sous-groupe composé des groupements alcoxy inférieur et (alkyl inférieur) thio ; 15 un troisième sous-groupe composé des groupement nitro et thiocyanate ;

R_4 est $-NR_7R_8$, un groupement alcanoylé inférieur, alkyl sulfonyle, SO_2NRR_1 ou $-X-$ , à cette condition que, quand R_4 est SO_2NRR_1 ou un groupement alcanoylé, au moins un des substituants 20 R_3 et R_5 soit autre que l'hydrogène ;

R est le radical méthyle, éthyle, phényle, benzyle, allyle, propargyle ou p-chlorophényle ;

R_1 est le radical méthyle, éthyle, allyle, ou propargyle ;

R et R_1 , pris avec l'atome d'azote sur lequel lui sont fixés, 25 forment le groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pipéridine, N-(alkyl inférieur) pipérazine, hexaméthylène-imine, 3,4-dichloropipéridine, thiazolidine, Δ^3 -tétrahydropyridine ou pipérazine ;

R_7 et R_8 sont tous deux un radical alkyle inférieur de 1 à 30 4 atomes de carbone ; R_7 et R_8 , pris avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment le groupement morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pipéridine, N-(alkyl inférieur) pipérazine, hexaméthylène-imine, thiazolidine, Δ^3 -tétrahydropyridine ou pipérazine ;

35 X est l'oxygène, le soufre, $\text{---}C=O$, $=NH$, $-S \rightarrow O$, $-SO_2-$ ou $-CHOH-$;

Y et Y' sont tous deux un atome d'hydrogène ou d'halogène ou bien un groupement nitro, cyano, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.